世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5		(11) 国際公開番号	WO 92/00285
C07D 257/04, A61K 31/41	A1	(43) 国際公開日	1992年1月9日(09.01.1992)

(21) 国際出願番号 PCT/JP91/00830
(22) 国際出願日 1991年6月20日(20.06.91)

(30) 優先権データ
特願平2/165067 1990年6月22日(22.06.90) JP
特願平3/32327 1991年1月31日(31.01.91) JP
特願平3/89623 1991年3月27日(27.03.91) JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)[JP/JP]
〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
吉本吉彦(YOSHIMOTO, Yoshihiko)[JP/JP]
〒525 滋賀県草津市東矢倉二丁目13-14 Shiga, (JP)
安福祥二(YASUFUKU, Shoji)[JP/JP]
〒520-02 滋賀県大津市仰木の里四丁目13番7-304
Shiga, (JP)
巻田吉彦(MAKITA, Yoshihiko)[JP/JP]
〒569 大阪府高槻市真上町六丁目10番1-213号 Osaka, (JP)
井上吉郎(INOUE, Kichiro)[JP/JP]
〒611 京都府宇治市五ケ庄日皆田8-15 Kyoto, (JP)
中ノ内佳(NAKANOUCHI, Kei)[JP/JP]
〒615 京都府京都市右京区西京極南大入町57 Kyoto, (JP)

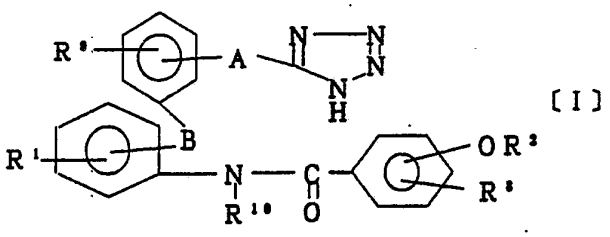
(74) 代理人
弁理士 片岡 宏, 外(KATAOKA, Hiroshi et al.)
〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地
日本新薬株式会社内 Kyoto, (JP)

(81) 指定国
AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), BR, CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), HU, IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), NL(欧州特許), NO, SE(欧州特許), SU, US.

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : TETRAZOLE DERIVATIVE AND MEDICINE

(54) 発明の名称 テトラゾール誘導体及び医薬

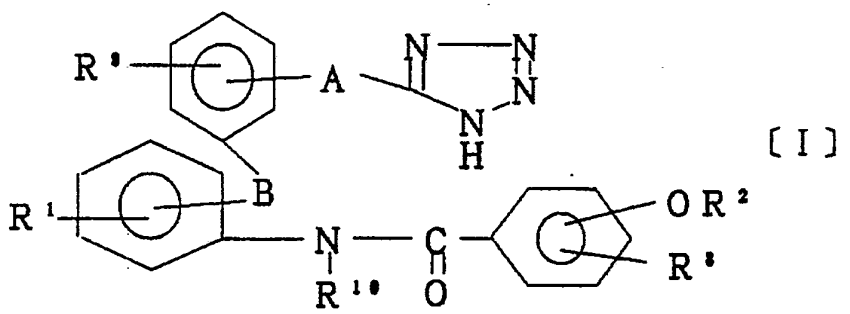


(57) Abstract

A compound represented by general formula (I), and a pharmacologically acceptable salt thereof, having antiallergic and antiinflammatory actions and being useful as a medicine for bronchial asthma, allergic rhinitis and so forth. In the formula, A represents $-(O)_m-(CHR^4)_n-$ wherein R^4 represents hydrogen or alkyl, and m and n each represents 0 or 1; B represents oxygen or $-S(O)_p-$ wherein p represents 0 to 2; R^1 represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, halogenoalkyl or hydroxy; R^2 represents substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl or aralkyl; R^8 represents hydrogen, lower alkoxy, or halogen; R^9 represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower acyloxy, halogen, nitro or hydroxy; and R^{10} represents hydrogen or lower alkyl.

(57) 要約

本発明は、次の一般式〔Ｉ〕



〔Ｉ〕

〔ここに、Ａは、$-(O)_m-(CH(R^4))_n-$（R^4は、水素又はアルキルを表し、m，nは、０又は１を表す。）を表す。Ｂは、酸素、又は $-S(O)_p-$（p は、０～２を表す。）を表す。R^1は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲノアルキル、又はヒドロキシを表す。R^2は、置換もしくは無置換のアルキル、アルケニル又はアラルキルを表す。R^3は、水素、低級アルコキシ、又はハロゲンを表す。R^9は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシを表す。R^{10} は、水素又は低級アルキルを表す。〕で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩に関する。

本発明に係る化合物は、抗アレルギー、抗炎症作用を示し、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等の治療薬として有用である。

情報としての用途のみ
PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

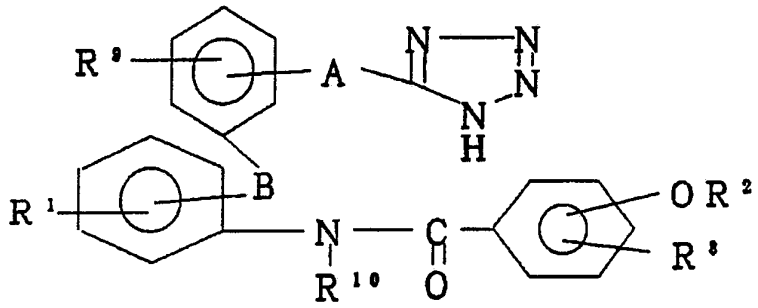
AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴー
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GI ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IT イタリー
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
PL ポーランド
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
US 米国

明　細　書

テトラゾール誘導体及び医薬

技　術　分　野

本発明は、次の一般式〔Ｉ〕



〔Ｉ〕

〔ここに、Ａは、$-(O)_m-(CH(R^4))_n-$（R^4は、水素又はアルキルを表し、m，nは、０又は１を表す。）を表す。Ｂは、酸素、又は $-S(O)_p-$（pは、０～２を表す。）を表す。R^1は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲノアルキル、又はヒドロキシを表す。R^2は、置換若しくは無置換のアルキル、アルケニル又はアラルキルを表す。R^3は、水素、低級アルコキシ、又はハロゲンを表す。R^9は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシを表す。R^{10}は、水素又は低級アルキルを表す。〕で表わされるテトラゾール誘導体及びその薬理学的に許容される塩に関する。

本発明に係る化合物は、抗アレルギー、抗炎症作用を示し、気管支喘息、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などアレルギー性症状の改善、心臓血管障害、脳血管障害、

炎症、関節炎等の治療薬として有用である。

背 景 技 術

種々の化学伝達物質が、肺やその他の組織から遊離され、気管支筋、肺血管等の平滑筋を収縮したり、皮膚血管の透過性を亢進するなどして、生体組織に障害を与えることにより、アレルギー性喘息、アトピー性疾患等が発症すると考えられている。

このような化学伝達物質の中でもヒスタミン及び SRS-Aは、最も重要視されている。近年、SRS-A の本体が、ペプチドロイコトリエンLTC$_4$、LTD$_4$及びLTB$_4$であることが解明され、これらロイコトリエン(LT)のもつ多彩な生理作用及び病態との関連性が広範に研究されている。起源的には、アラキドン酸のリポキシゲナーゼによる代謝物である SRS-Aは、気管支喘息をはじめとして、即時型アレルギー反応に基づく疾患の発症ないし難治化に関与する物質としてその役割が重要視されている。

事実、LTC$_4$及びLTD$_4$は、モルモットやヒトの摘出気管を強く収縮させ、またin vitroでヒト気道からの粘液分泌を亢進することなどから、特に気管支喘息に対する関与が注目されている。

実際の病態においても、気管支炎などの患者の痰中に生理的に影響を与えうる濃度のLTが検出されている。また、気管支喘息の小児では、LTC$_4$の血中レベルがその重症度に良く相関するとの報告もある。

喘息以外でも、LTは、アレルギー性鼻炎や皮膚炎、更に心

筋梗塞などの虚血性疾患、心臓アナフィラキシー、エンドトキシンショック、乾癬などにもその関与が示唆されている。

従って、SRS-A の産生を抑えるかそれに拮抗する薬剤の開発が注目を集めている。

例えば、FPL-55712 、SKF-104353、WY-45911、ONO-1078等は、LT拮抗剤として知られている。しかし、いまだ市販に到っているものはない [Tohn H. Müsser et al., New development concerning Leukotriene Antagonists. Agents and Actions, 18 (3/4) 332 (1986), Drugs of the Future, 13(4) 317 (1988)]。

特開昭62－198652号公報には、本発明に係る化合物に近似した化合物群とその化合物の一部が5α－リダクターゼ阻害作用を有する旨が記載されている。この出願明細書中その特許請求の範囲の記載によれば本発明化合物を表示することとなるとも考えられるが、当該明細書のいずこにもテトラゾリル基を有する化合物の具体的な開示はない。またそこには、本発明化合物がその特徴として有する薬理作用を示唆する記述もない。なお、本発明化合物は5α－リダクターゼ阻害作用を全く有しないことが判っている。

発 明 の 開 示

本発明者らは、SRS-A 産生抑制または拮抗作用を有し、従来より知られている抗アレルギー剤、抗炎症剤より、有効性、安全性、持続性の点で優れた化合物を取得するために研究を行なった。本発明の目的は、従って、優れた抗アレルギー作用、抗炎症作用を有する新規化合物を取得することにあった。

本発明の要旨は、一般式〔Ⅰ〕で表される化合物の構造そのものにある。

本発明に係る化合物は、文献未記載の新規化合物であるとともに、後述するような優れた薬理作用、バイオアベイラビリティー、持続性を示し、かつ毒性が低く、医薬品として有用である。

一般式〔Ⅰ〕で表される本発明化合物について詳述する。

一般式〔Ⅰ〕においてR^1で示されるハロゲンとしては、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を挙げることができる。

低級アルキルとしては、直鎖又は分枝状の炭素数1～4のものが好ましく、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル等を挙げることができる。

低級アルコキシとしては、直鎖又は分枝状の炭素数1～4のものが好ましく、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ等を挙げることができる。

ハロゲノアルキルとしては直鎖又は分枝状の炭素数1～4のアルキルにフッ素、塩素、臭素又はヨウ素が1つ以上置換したものが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、2-トリフルオロエチル、3-トリフルオロプロピル、4-トリフルオロブチル等を挙げることができる。

R^2で示されるアルキルは炭素数1～10のものが好ましく、上記のものに加えて、例えばペンチル、イソペンチル、ヘキ

シル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル等を挙げることができる。

アルケニルとしては、直鎖又は分枝状の炭素数2～10のものが好ましく、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メタリル、2-ブテニル、3-ブテニル、ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘプテニル、イソヘプテニル等を挙げることができる。

アラルキルとしては、炭素数7～12のものが好ましく、たとえば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、ナフチルメチル等を挙げることができる。

アルキルの置換基としては、$-COOR^5$（R^5は、水素、又は、無置換若しくは$-CON(R^6)R^7$（R^6、R^7は同一又は異なって、水素又は低級アルキルを表す。）で置換された炭素数1～6のアルキルを表す。）、ヒドロキシ基、$-CON(R^6)R^7$（R^6、R^7は同一又は異なって、水素又は低級アルキルを表す。）、又は複素環基を挙げることができる。かかる複素環としては、例えば、無置換又はハロゲン置換のキノリン、テトラゾール等を挙げることができる。

R^4で示されるアルキルは、上記R^1で例示したアルキルを挙げることができる。

R^8で示される低級アルコキシとしては、上記R^1で例示したアルコキシを挙げることができる。ハロゲンとしては、上記R^1で例示したハロゲンを挙げることができる。

R^9で示される低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンと

しては、それぞれ、上記R^1で例示したアルキル、アルコキシ、ハロゲンを挙げることができる。

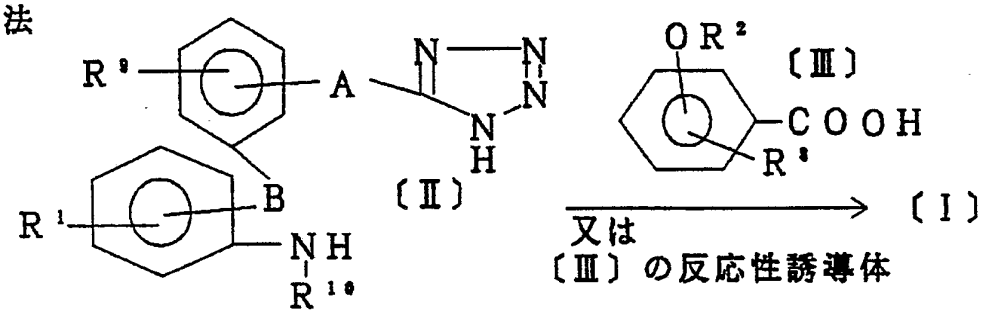
低級アシルオキシとしては、直鎖又は分枝状の炭素数2から5のものが好ましく、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ等を挙げることができる。

R^{10}で示される低級アルキルとしては、上記R^1で例示した低級アルキルを挙げることができる。

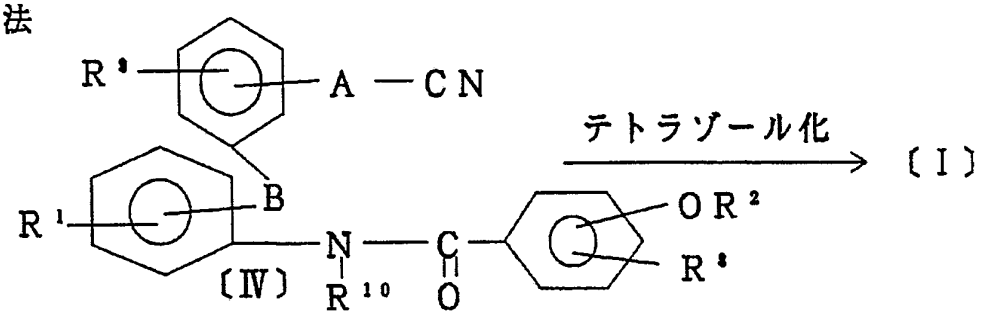
塩としては、ナトリウム塩、カルシウム塩等のアルカリ塩又はアルカリ土類金属塩の他、有機アミン塩、アミノ酸塩又はアンモニウム塩等を挙げることができる。

本発明化合物は、例えば、以下のような方法によって製造することができる。

A法



B法



ここにA、B、R^1、R^2、R^8、R^9、R^{10}は、前記と同じである。

A法

アニリン誘導体〔Ⅱ〕と安息香酸誘導体〔Ⅲ〕又は〔Ⅲ〕の反応性誘導体を反応させて〔Ⅰ〕を製造することができる。

このアシル化反応は、それ自体公知の方法で行なうことができる。

例えば、〔Ⅲ〕の反応性誘導体、例えば、ベンゾイルハライド誘導体（例、ベンゾイルクロリド誘導体、ベンゾイルブロミド誘導体など）、低級アルキルエステル又は活性エステル（例、p-ニトロフェニルエステル、p-ニトロベンジルエステル、p-クロロフェニルエステルなど）、イミダゾリド又は混合酸無水物（例、低級アルキル炭酸混合酸無水物、低級アルキルリン酸混合酸無水物）等を適宜反応させる方法、又は〔Ⅱ〕と〔Ⅲ〕を縮合剤を用いて直接結合する方法等を用いることができる。

ベンゾイルハライド誘導体を用いる場合、通常、反応に不活性な溶媒中、有機塩基の存在下又は非存在下に-5℃～ 120℃でベンゾイルハライド誘導体と〔Ⅱ〕を反応させる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、又はこれらの混合物などを用いることができる。

有機塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジメチルアニリン等の第三級有機塩基な

どを用いることができる。

反応時間は、原料や使用する塩基、溶媒の種類により異なるが、通常30分～12時間が適当である。

ベンゾイルハライド誘導体及び塩基の使用量は、通常、〔Ⅱ〕1モルに対し、1～3倍モル使用するのが好ましい。

縮合剤を用いて直接結合する場合、通常、反応に不活性な溶媒中、縮合剤の存在下に－20～80℃で〔Ⅱ〕と〔Ⅲ〕を反応させる。溶媒としては、前述のものを用いることができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、2-クロロ-N- メチルピリジニウム・ヨージド、又は2-メタンスルホニルオキシ-N- メチルピリジニウム・ヨージドなどの4級ピリジニウム塩、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニド、又はトリフェニルホスフィンと四塩化炭素等を用いることができる。

反応時間は、原料や使用する縮合剤、溶媒の種類により異なるが、通常30分～12時間が適当である。

〔Ⅲ〕及び縮合剤の使用量は、通常、〔Ⅱ〕1モルに対し、1～3倍モル使用するのが好ましい。

B法

シアノ基を含む化合物〔Ⅳ〕にアジ化水素酸又はその塩を反応させることにより〔Ⅰ〕を製造することができる。

アジ化水素酸の塩としては、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム、アジ化リチウム等のアジ化水素酸とアルカリ金属との塩、アジ化カルシウム、アジ化マグネシウム等のアジ化水素酸とアルカリ土類金属との塩、若しくはアジ化ア

ルミニウム、アジ化スズ等のアジ化水素酸と塩を形成しうるその他の金属との塩、又は、テトラメチルグアジニウムアジドのような有機塩基との塩等を用いることができる。

本発明のアジ化水素酸の塩としては、これらの塩を単独で用いるほか、アジ化水素酸のアルカリ金属塩（例えば、アジ化ナトリウム）とルイス酸（例えば、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、塩化亜鉛、塩化チタン、BF_3-ジエチルエーテル等）、アンモニウム塩（例えば、塩化アンモニウム、塩化ジ-n-ブチルアンモニウム、塩化ベンゼンアンモニウム、塩化テトラメチルアンモニウム等）、スルホン酸類（例えば、エタンスルホン酸）、アルカリ金属ハライド（例えば、塩化リチウム）又はアミン塩（例えば、トリエチルアミン塩酸塩、ピリジン塩酸塩等）の存在下、反応に不活性な溶媒中で、0～200℃で反応させて〔Ⅰ〕を製造することができる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メチルセロソルブ、エチルセロソルブ等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、石油エーテル等の炭化水素類を用いることができる。

アジ化物の使用量は、化合物〔Ⅳ〕1モルに対して等モル～10倍モルである。反応時間は、原料や使用する塩、溶媒の種類により異なるが、通常30分～48時間が一般的である。

上記のようにして得た化合物がエステルの場合（R^3=アルキル）、加水分解することにより、R^3が水素である目的化合物を得ることができる。本加水分解反応は、適当な溶媒（例、

メタノール、エタノール等のアルコール類、エチレングリコール、2-メトキシエタノール等のグリコール類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水又はこれらの混合物）中、アルカリを用い、0～100℃で30分ないし5時間反応させることにより容易に行われる。

アルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩を用いることができる。アルカリの使用量は、エステル 1モルに対して、2～6モル、好ましくは、3～4モルである。

本方法により生成したカルボン酸(R^3=H)は、必要によりエステル(R^3=アルキル）に変換できる。本エステル化反応は、自体公知のエステル化、例えば、ジアゾメタン、アルコールと酸（例、塩化水素、硫酸、p-トルエンスルホン酸等）、又は塩化チオニルとアルコール等により行うことができる。

また、上記方法で得られた〔Ⅰ〕は、常法により薬理学的に許容される有機アミン類、アルカリ金属の水酸化物又はアンモニア等と混合、加熱する等自体公知の方法で反応させることにより、化合物〔Ⅰ〕に対応する有機アミン塩、アミノ酸塩、アルカリ金属塩又はアンモニウム塩を得ることができる。

例えば、アルカリ金属塩の場合、上記方法により製造した化合物をアルコール又は含水アルコール中で、水酸化ナトリウム等と加熱することにより、塩を形成させることができる。

硫黄原子の酸化反応は、それ自体公知の方法により行うことができる。

酸化剤、例えば、過安息香酸、オゾン、フェニルジクロロヨージド、過酸化水素、メタ過ヨード酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム等を用いて行われる。特に、m-クロロ過安息香酸が好適である。酸化剤を化合物〔Ⅰ〕(p=0) に対し、通常、1当量用いた場合、スルホキシド(p=1) が得られ、2当量あるいはそれ以上を用いた場合、スルホン (p=2)が得られる。

反応は通常、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の不活性溶媒中で、−30〜60℃で行われ、反応時間は、スルホキシドに対しては、3分から3時間、スルホンに対しては約1〜48時間である。

本発明化合物の中には、不斉炭素を有するものも存在するが、各光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれるものである。光学異性体は、上記のようにして得られた混合物より、その酸性を利用して、光学活性な塩基（ブルシン、キニーネ、α−メチルベンジルアミン等）を用いて、それ自体公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物〔Ⅱ〕〜〔Ⅳ〕を原料として用いることにより得ることができる。

このようにして製造される目的化合物〔Ⅰ〕は、それ自体公知の手段により、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、分留、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

出発原料の〔Ⅱ〕や〔Ⅳ〕は、参考例のようにして製造することができる。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.01%～99.5%、好ましくは 0.5%～90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（点鼻、点眼投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口又は吸入投与が特に好ましい。

抗アレルギー剤、抗炎症剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、１日あたり、経口投与の場合、１～1000mg／ヒトの範囲、好ましくは１～ 100mg／ヒト、吸入投与の場合には、0.01～100mg ／ヒトの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下で充分であるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また１日２～３回に分割して投与することもできる。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことが

できる。

末剤は活性物質を適当な細かさにすることにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさと成し、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末

混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン、ワックス、硬化ヒマシ油など）、再吸収剤（例えば、四級塩）や吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど）をも併用してもよい。粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、ついで篩を強制通過させて顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破砕して顆粒にすることも可能である。

このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物をついで打錠する。

こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆の如きも用いうる。

他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシルなどもまたその一定量が薬物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加することができる。

必要とあらば、経口投与のための用量単位処方はマイクロカプセル化してもよい。該処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

組織内投与は、皮下・筋肉又は静脈内注射用としたところの液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。又は、化合物の一定量をバイアルにとり、そののち該バイアルとその内容物を滅菌し密閉してもよい。投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的のバイアルや担体を準備してもよい。注射液を等張にするこめに非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。さらに安定剤、保存剤、乳化

剤のようなものを併用することもできる。

直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物を混じた坐剤を用いることによって行うことができる。

吸入投与は、蒸気吸入器を用いる方法の他、例えば、耐圧容器又はネブライザーを用いた噴霧剤の剤型で行うことができる。

ネブライザーを用いる場合は、水、生理食塩水、含水アルコール等の水性溶媒又は油性溶媒に本発明化合物を溶解し、ネブライザーに入れ、空気を強く吹き込むことにより、咽喉又は鼻腔に霧状で適用することができる。必要に応じて、可溶化剤等の補助剤を配合することもできる。１回の投与量は、空気流を調整操作することにより決定することができる。

耐圧容器を用いる場合、二相系、三相系（二液層系、乳化系）若しくは懸濁系の液化ガス噴射剤、又は圧縮ガス噴射剤の剤型を用いて、咽喉又は鼻腔に霧状、泡沫状、ジェット流、ペースト状で適用することができる。噴射剤としての１回の投与量は、計量された量を供給する弁を使用することにより決定することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明化合物に係る参考例、実施例、試験例及び本発明医薬の製造例を掲げて本発明を更に詳しく説明する。

参考例１　2-[3-[1-(1H-テトラゾール-5- イル) エトキシ] フェノキシ] アニリン

工程1　3-(2- ニトロフェノキシ) アニソール

3-メトキシフェノール19.9g と水酸化カリウム9.1gをジメチルスルホキシド 150mℓに加えて70～80℃に加温し均一溶液とした。これに2-クロロニトロベンゼン21.1g を加え 100℃で4時間撹拌した。反応液を水で希釈したのちエーテルで抽出し、エーテル層を10%水酸化ナトリウム溶液ついで飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後エーテルを留去すると目的物 31.9gを淡黄色固体として得た。

工程2　3-(2- ニトロフェノキシ) フェノール

3-(2- ニトロフェノキシ) アニソール28.8g とピリジン塩酸塩68g の混合物を160 ～170 ℃に加熱し均一溶液としたのち、195 ～ 205℃で1時間加熱撹拌した。冷後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層を水洗乾燥後濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトに付しクロロホルムで溶出して、目的物23.8g を淡褐色油状物として得た。

工程3　エチル　2-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェノキシ] プロピオナート

3-(2- ニトロフェノキシ) フェノール8.0gと2-ブロモプロピオン酸エチル7.5gをアセトン 120mℓに溶かし、炭酸カリウム7.2gを加えて5時間加熱還流した。冷後不溶物を濾去し、濾液を濃縮して目的物11.6g を淡褐色油状物として得た。

工程4　2-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェノキシ] プロピオン酸

エチル　2-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェノキシ] プロピ

オナート6.7gをエタノール 100mlに溶かし、水酸化ナトリウム1.6gの水（10ml）溶液を加えて室温で1 時間撹拌した。エタノールを留去したのち水で希釈し、これに塩酸を加えて酸性にしクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を乾燥後濃縮して目的物6.2gを淡黄色油状物として得た。

工程5 2-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェノキシ] プロピオンアミド

2-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェノキシ] プロピオン酸6.15g とトリエチルアミン4.2gを塩化メチレン 100mlに溶かし、0℃以下でクロロ蟻酸エチル2.5gを滴下した。滴下後同温で30分撹拌したのち、反応液を氷冷したアンモニアガス飽和塩化メチレン(120ml) 溶液中に注ぎ、その後室温に戻して30分撹拌した。塩化メチレン層を水洗（2回）後乾燥、濃縮して得られた残留物をメタノールとイソプロピルエーテルから結晶化し、目的物3.3gを得た。

工程6 2-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェノキシ] プロピオニトリル

2-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェノキシ] プロピオンアミド4.55g をピリジン12mlとジオキサン35mlの混液に懸濁し、氷冷撹拌下、無水トリフルオロ酢酸3.6gを滴下した。滴下後同温で30分撹拌したのち氷水を加えてエーテルで抽出した。エーテル層を希塩酸ついで重曹溶液で洗浄後乾燥、濃縮して目的物4.3gを淡黄色油状物として得た。

工程7 5-[1-[3-(2- ニトロフェノキシ) フェノキシ] エチル]-1H- テトラゾール

2-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェノキシ] プロピオニトリル2.0gをN,N-ジメチルホルムアミド25mlに溶かし、アジ化ナトリウム0.92g と塩化アンモニウム0.76g を加えて 115℃で80分加熱撹拌した。反応混合物を濃塩酸 3 mlを含む氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥後濃縮して目的物2.4gを淡褐色油状物として得た。

工程 8　2-[3-[1-(1H-テトラゾール-5- イル) エトキシ] フェノキシ] アニリン

5-[1-[3-(2- ニトロフェノキシ) フェノキシ] エチル]-1H - テトラゾールをエタノール30mlに溶かし、パラジウム炭素0.3gを加えて常温常圧で接触水素添加した。反応後、触媒を濾去して濾液を濃縮し目的物2.1gを褐色油状物として得た。

参考例 1 と同様の方法で2-[3-(1H- テトラゾール-5- イルメトキシ) フェノキシ] アニリンを製造した。

参考例 2　2-[3-(1H- テトラゾール-5- イル) フェノキシ] アニリン

工程 1　3-(2- ニトロフェノキシ) ベンゾニトリル

3-シアノフェノール5.0gと2-フルオロニトロベンゼン5.93 g をN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶かし、炭酸カリウム 8.71g を加え 100℃で 2 時間加熱撹拌した。冷後反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 3 回水洗し、乾燥した後濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化して目的物9.63g を淡黄色晶として得た。

工程 2　5-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェニル]-1H- テトラゾール

3-(2- ニトロフェノキシ) ベンゾニトリル4.0gをN,N-ジメチルホルムアミド40mℓに溶かし、アジ化ナトリウム2.28g 及び塩化アンモニウム 1.88gを加え 110℃で4時間撹拌した。冷後反応液に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を2回水洗し、乾燥した後濃縮した。残留物を酢酸エチルとベンゼンの混合溶媒から結晶化して、目的物3.6gを淡褐色晶として得た。

工程3 2-[3-(1H- テトラゾール-5- イル) フェノキシ] アニリン

5-[3-(2-ニトロフェノキシ) フェニル]-1H- テトラゾール 1.5gをエタノール18mℓ及びN,N-ジメチルホルムアミド9mℓの混合溶媒に溶かし、パラジウム炭素0.3gを加え、常温常圧で接触水素添加した。反応後触媒を濾過し、濾液を濃縮して目的物1.3gを無色油状物として得た。

参考例3 N-[2-[2-シアノフェノキシ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

工程1 2-(2- アミノフェノキシ) ベンゾニトリル

2-(2- ニトロフェノキシ) ベンゾニトリル (参考例2工程1の方法で製造) 2.5gを酢酸エチル50mℓに溶かし、パラジウム炭素0.5gを加え、常温常圧で接触水素添加した。反応後触媒を濾過し、濾液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出して、目的物2.0gを無色油状物として得た。

工程2 N-[2-[2-シアノフェノキシ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

2-(2- アミノフェノキシ) ベンゾニトリル2.0gをエーテル20mlに溶かしトリエチルアミン2.04g を加え、氷冷撹拌下、4-ヘキシルオキシベンゾイルクロリド 2.67gをエーテル5 mlに溶かして滴下した。滴下後、同温で1時間撹拌した。反応液を希塩酸次いで重曹溶液で洗浄後、乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトに付し、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒で溶出し精製した後、ジイソプロピルエーテルから結晶化して、目的物3.05g を白色晶として得た。

参考例3と同様の方法で、エチル 4-[2-(4- シアノフェノキシ) フェニルカルバモイル] フェノキシアセタートを製造した。

参考例4 (B)-N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンズアミド

工程1 2-(2- ニトロフェニルチオ) 安息香酸エチル

チオサリチル酸15.4g をN,N-ジメチルホルムアミド 100mlに溶かし、炭酸カリウム42g と2-フルオロニトロベンゼン14.8g を加えて 100℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温に戻した後、ヨウ化エチル18.7g を加え室温で更に3時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎエーテルで抽出、エーテル層を2回水洗し乾燥後濃縮した。残留物をエタノールから結晶化して目的物25.5g を黄色結晶として得た。

工程2 2-(2- アミノフェニルチオ) 安息香酸エチル

2-(2- ニトロフェニルチオ) 安息香酸エチル22.5g をエタノール 130mlに懸濁し、塩化第二スズ二水和物58.7g を濃塩酸70mlとエタノール45mlに溶かした溶液を一度に加えた。室

温で3時間撹拌したのち反応混合物を、冷却撹拌下、10%水酸化ナトリウム水溶液 600mℓとエーテル 500mℓの混合液中に注いだ。エーテル層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後乾燥し、エーテルを留去して目的化合物20.5g を淡黄色油状物として得た。

工程3 (E)-2-[2-[4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンゾイルアミノ] フェニルチオ] 安息香酸

2-(2- アミノフェニルチオ) 安息香酸エチル2.1gとトリエチルアミン1.8gを塩化メチレン30mℓに溶かし、氷冷撹拌下、(E)-4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンゾイルクロリド2.2gを滴下した。室温で10時間撹拌したのち塩化メチレンを留去し、残留物に水を加えてエーテルで抽出した。エーテル層を希塩酸、飽和重曹溶液で洗浄し乾燥後エーテルを留去した。残留油状物をエタノール50mℓに溶かし、10%水酸化ナトリウム水溶液 7 mℓを加えて水浴上で40分加熱した。冷後塩酸で酸性にし水で希釈して析出した結晶を濾取、水次いで含水エタノールで洗浄し目的物2.8gを白色結晶として得た。

工程4 (E)-2-[2-[4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンゾイルアミノ] フェニルチオ] ベンズアミド

(E)-2-[2-[4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンゾイルアミノ] フェニルチオ] 安息香酸2.8gをベンゼン40mℓに懸濁し、N,N'- カルボニルジイミダゾール1.2gを加えて室温で2時間撹拌した。得られた溶液に氷冷撹拌下、アンモニアガスを20分間導入しその後室温で2時間放置した。析出した結晶を濾取し酢酸エチルで洗浄して目的物2.6gを白色結晶として得た。

工程5 (E)-N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(2-ヘプテニルオキシ) ベンズアミド

(E)-2-[2-[4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンゾイルアミノ] フェニルチオ] ベンズアミド2.5gをピリジン5mlとジオキサン50mlの混液に懸濁し、氷冷撹拌下、無水トリフルオロ酢酸2.2gを滴下した。滴下後室温で更に3時間撹拌したのち、氷水を加えて析出晶を濾取、水洗後乾燥して目的物2.4gを白色結晶として得た。

参考例4と同様の方法で以下の化合物を製造した。

N-[2-(3-シアノメチルフェノキシ) フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

N-[2-(2-シアノメチルフェノキシ) フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

(E)-N-[3- クロロ-2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンズアミド

(E)-N-[4- メトキシ-2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(4- フェニルブトキシ) ベンズアミド

N-[3- クロロ-2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル] -4-(4-フェニルブトキシ) ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルチオ)-3-フルオロフェニル]-4-(4-フェニルブトキシ) ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-ペンチルオキシベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-ヘプチルオキシベンズアミド

(B)-N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(2- ヘキセニルオキシ) ベンズアミド

参考例5 N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

工程1 2-(2- ニトロフェニルチオ) 安息香酸

チオサリチル酸 30.8g、2-フルオロニトロベンゼン 28.2g、炭酸カリウム 69.0gをN,N-ジメチルホルムアミド 300mℓに懸濁し、100 ℃で2時間加熱撹拌した。冷後、水を加え、塩酸酸性とし析出した結晶を濾取、水洗した。結晶を酢酸エチルに溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濾液を濃縮し、析出した結晶を濾取、乾燥して目的物42.6g を黄色プリズム晶として得た。融点169 ～171 ℃

工程2 2-(2- ニトロフェニルチオ) ベンズアミド

2-(2- ニトロフェニルチオ) 安息香酸20.0ｇと塩化チオニル40mℓをベンゼン 200mℓに懸濁し、6時間加熱還流した。溶媒及び過剰の塩化チオニルを減圧で留去すると2-(2- ニトロフェニルチオ) 安息香酸クロリド 22gが黄色結晶として得られた。これをさらに精製することなくエーテル 200mℓと塩化メチレン 100mℓの混合物に溶かし、氷冷下、アンモニアガスを15分間導入した。混合物を室温で1時間撹拌した後、結晶を濾取、水洗、熱エタノール洗浄して目的物 18.4gを淡黄色結晶として得た。融点166 ～167 ℃

工程3 2-(2- ニトロフェニルチオ) ベンゾニトリル

2-(2- ニトロフェニルチオ) ベンズアミド8.8gをピリジン12.7g 及びジオキサン80mℓの混合物に懸濁し、氷冷下、これに無水トリフルオロ酢酸10.1g を滴下し、1時間撹拌した。水を加え、析出晶を濾取、水洗、熱エタノールで洗浄した後乾燥した。黄色結晶として目的物7.84g を得た。融点166 ～167 ℃

工程4 2-(2- アミノフェニルチオ) ベンゾニトリル

2-(2- ニトロフェニルチオ) ベンゾニトリルを濃塩酸40mℓ、メタノール60mℓ及びN,N-ジメチルホルムアミド40mℓに懸濁し、これに鉄粉8.64g を一度に加え、60℃で1時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、析出物をエーテルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水で洗い、水洗後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残留物をカラムクロマト (ワコーゲルC200) に付し、酢酸エチル－n-ヘキサン (1:4)で溶出し、得られた結晶を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合物より再結晶して目的物4.8gを白色結晶として得た。融点86～89℃

工程5 N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル] -4- ヘキシルオキシベンズアミド

4-ヘキシルオキシ安息香酸1.03g を塩化チオニル2mℓに溶かし1時間加熱還流した。過剰の塩化チオニルを留去し減圧下で乾燥し、4-ヘキシルオキシベンゾイルクロリドを得た。別に、2-(2- アミノフェニルチオ) ベンゾニトリル1.00g とトリエチルアミン0.89g をエーテル10mℓに溶かし、氷冷下撹拌し、これに4-ヘキシルオキシベンゾイルクロリドをエーテル5mℓに溶かして加えた。混合物を一夜撹拌した。水を加え、

つづいて炭酸水素ナトリウム水を加え、析出物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残留物を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合物から再結晶して目的物1.27g を白色プリズム晶として得た。

参考例5と同様の方法で以下の化合物を製造した。

(E)-N-[5- クロロ-2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンズアミド

N-[5- クロロ-2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

参考例6 メチル 4-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

工程1 N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-ヒドロキシベンズアミド

2-(2- アミノフェニルチオ) ベンゾニトリル (参考例5工程4で製造) 2.6gとピリジン2.8gをエーテル60mlに溶かし、氷冷撹拌下、4-アセトキシベンゾイルクロリド2.7gのエーテル溶液を滴下した。滴下後室温で10時間撹拌したのちエーテルを留去し、残留物にエタノールを加えて析出した結晶を濾取、エタノールで洗浄した。この結晶をエタノール70mlに懸濁し、10%水酸化ナトリウム水溶液7 mlを加えて室温で1時間撹拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にし水で希釈して、析出した結晶を濾取、乾燥して目的物3.3gを白色結晶として得た。

工程2 メチル 4-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-ヒドロキシベンズアミド1.0gと、ブロモ酢酸メチル0.49g をN,N-ジメチルホルムアミド10mℓに溶かし、炭酸カリウム0.6gを加えて室温で4時間撹拌した。反応液を水で希釈し析出した結晶を濾取、水ついで含水エタノールで洗浄し目的物1.2gを白色結晶として得た。

参考例6と同様の方法で以下の化合物を製造した。

N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(2- キノリルメトキシ) ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェノキシ) フェニル]-4-(2- キノリルメトキシ) ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(7- クロロ-2- キノリルメトキシ) ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(6- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

エチル 4-[4-[2-(2- シアノフェニルチオ) フェニルカルバモイル] フェノキシ] ブチラート

エチル 6-[4-[2-(2- シアノフェニルチオ) フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサナート

エチル 4-[2-(2-シアノフェノキシ) フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

N-[2-(2- シアノフェニルチオ) フェニル] -4- ヘプチルオキシベンズアミド

N-[2-(2- シアノフェニルチオ) フェニル] -4- ペンチルオキシベンズアミド

N-[2-(2- シアノフェニルチオ) フェニル] -4- (5- オキソヘキシルオキシ) ベンズアミド

N-[2-(2- シアノフェニルチオ) フェニル] -4- シアノメトキシベンズアミド

エチル 2-[4-[2-(2- シアノフェニルチオ) フェニルカルバモイル] フェノキシ] プロピオナート

エチル 2-メチル-2-[4-[2-(2- シアノフェニルチオ) フェニルカルバモイル] フェノキシ] プロピオナート

N-[2-(2- シアノフェノキシ) フェニル] -4- (6- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

N-[2-(2- シアノフェノキシ) フェニル] -4- (5- オキソヘキシルオキシ) ベンズアミド

エチル 4-[4-[2-(2- シアノフェノキシ) フェニルカルバモイル] フェノキシ] ブチラート

エチル 6-[4-[2-(2- シアノフェノキシ) フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサナート

参考例7 2-[2-(1H- テトラゾール-5-イル) フェニルチオ] アニリン

2-(2-アミノフェニルチオ) ベンゾニトリル (参考例5工程4で製造) 2.4gとアジ化ナトリウム3.4g、塩化アンモニウム1.7gとを DMF25mℓに懸濁し、110 ～ 120℃で5時間加熱撹拌した。冷後、水で希釈し酢酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗乾燥後濃縮し、残留物を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから結晶化して目的物1.9gを白色粉末として得た。融点 153～156 ℃

参考例７と同様の方法で以下の化合物を製造した。

5-クロロ－2-[2-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] アニリン

5-メトキシ－2-[2-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] アニリン

3-フルオロ－2-[2-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] アニリン

5-メチル－2-[2-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] アニリン

2-[2-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] －5-トリフルオロメチルアニリン

5-フルオロ－2-[2-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] アニリン

4-メチル－2-[2-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] アニリン

3-クロロ－2-[2-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] アニリン

4-[2-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] アニリン

2-[4-(1H－テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] アニリン

2-[3- クロロ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン

2-[4- クロロ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン

2-[3- メトキシ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン

2-[5- メトキシ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン

2-[3- メチル-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン

4-クロロ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン

4-メトキシ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン

4-ヒドロキシ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン

5-ヒドロキシ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン

2-[2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ]-N-メチルアニリン

参考例8 N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(5-ヒドロシキヘキシルオキシ) ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-(5- オキソヘキシルオキシ) ベンズアミド (参考例6工程2の方法で製造) 3.33 gをテトラヒドロフラン30mlに懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム0.31 gのメタノール溶液を加え、1時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残留物を酢酸エチルーn-ヘキサンから再結晶して目的物3.15g を白色結晶として得

た。

参考例8と同様の方法で以下の化合物を製造した。

N-[2-(2-シアノフェノキシ) フェニル]-4-(5- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

参考例9 エチル 4-[2-(2-シアノフェニルスルフィニル) フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

エチル 4-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート (参考例6工程2の方法で製造) 1.51 gのクロロホルム5 mℓ溶液に、70%メタクロロ過安息香酸0.87 gのクロロホルム20mℓ溶液を滴下し、室温下、2時間攪拌した。反応液を、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル－n-ヘキサンから再結晶して、目的物1.3gを白色結晶として得た。融点 128～ 130℃

参考例9と同様の方法で以下の化合物を製造した。

エチル 4-[4-[2-(2- シアノフェニルスルフィニル) フェニルカルバモイル] フェノキシ] ブチラート

エチル 6-[4-[2-(2- シアノフェニルスルフィニル) フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサナート

N-[2-(2-シアノフェニルスルフィニル) フェニル]-4-(6-ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルスルフィニル) フェニル]-4-(5-ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

参考例10 エチル 4-[2-(2-シアノフェニルスルホニル) フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

エチル 4-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート (参考例6工程2の方法で製造) 1.51 g のクロロホルム5 mℓ溶液に、70%メタクロロ過安息香酸 1.73 g のクロロホルム30mℓ溶液を滴下し、室温下、一夜攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルーn-ヘキサンから再結晶し、目的物1.51g を白色結晶として得た。融点 131～ 132℃。

参考例10と同様の方法で以下の化合物を製造した。

エチル 4-[4-[2-(2- シアノフェニルスルホニル) フェニルカルバモイル] フェノキシ] ブチラート

エチル 6-[4-[2-(2- シアノフェニルスルホニル) フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサナート

N-[2-(2-シアノフェニルスルホニル) フェニル]-4-(6- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルスルホニル) フェニル]-4-(5- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

参考例11 2-(2- アミノフェニルチオ) ベンゾニトリル (参考例5の工程4の成績体) の別途製造法

オルトアミノチオフェノール1.25ｇをＤＭＦ10mℓに溶かし、炭酸カリウム1.38ｇを加えて 100℃に予熱し、これにオルトクロロベンゾニトリル1.45ｇを加えて、アルゴン気流下、100℃で1時間攪拌した。反応混合物に氷水を加えて酢酸エチルで抽出、2回水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサンとイソプロピルエーテルか

ら結晶化し、目的物1.91gを白色結晶として得た。融点 88～90℃。

参考例11と同様の方法で以下の化合物を製造した。

2-(2- アミノフェニルチオ)-6-クロロベンゾニトリル

2-(2- アミノフェニルチオ)-5-クロロベンゾニトリル

2-(2- アミノフェニルチオ)-6-メトキシベンゾニトリル

2-(2- アミノフェニルチオ)-4-メトキシベンゾニトリル

2-(2- アミノフェニルチオ)-6-メチルベンゾニトリル

参考例12 3-(2- アミノフェニルチオ)-2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノール

2-[3- メトキシ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] アニリン（参考例7の方法で製造）0.6gを1.4Mのナトリウムエチルチオラートの N,N-ジメチルホルムアミド溶液14mlに溶解し、6時間加熱還流した。反応液に氷水を加え、希塩酸にて弱酸性としエーテル抽出した。エーテル層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトに付し、5%メタノール-クロロホルムで溶出して、目的物0.2gを白色結晶として得た。融点 220～225 ℃（分解）

参考例12と同様の方法で以下の化合物を製造した。

3-(2- アミノフェニルチオ)-4-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノール

参考例13 2-[2-(メチルアミノ) フェニルチオ] ベンゾニトリル

工程1 2-[2-(トリフルオロアセチルアミノ) フェニルチ

オ] ベンゾニトリル

2-(2- アミノフェニルチオ) ベンゾニトリル (参考例5工程4の方法で製造) 2.3gとトリエチルアミン1.1gを塩化メチレン25mlに溶解し、氷冷撹拌下、無水トリフルオロ酢酸2.2gを滴下した。滴下後氷冷下、2時間撹拌したのちに溶媒を留去し、残留物を50%含水エタノールから結晶化し、目的物2.8gを白色結晶として得た。

工程2 2-[2-(N- メチル-N- トリフルオロアセチルアミノ) フェニルチオ] ベンゾニトリル

2-[2-(トリフルオロアセチルアミノ) フェニルチオ] ベンゾニトリル2.8gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、ヨウ化メチル2.4g、炭酸カリウム2.4gを加えて、室温で2時間撹拌したのちに水で希釈した。析出した結晶を、濾取し水洗後、含水エタノールで洗浄し目的物2.8gを白色結晶として得た。

工程3 2-[2-(メチルアミノ) フェニルチオ] ベンゾニトリル

2-[2-(N-メチル-N- トリフルオロアセチルアミノ) フェニルチオ] ベンゾニトリル2.8gをエタノール20mlに懸濁し、10%水酸化ナトリウム水溶液4mlを加え、水浴上で5分間加熱した。放冷後、析出した結晶を濾取し、50%含水エタノールで洗浄し目的物1.8gを白色結晶として得た。

(以下次頁)

実施例1 N-[2-[3-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エトキシ]フェノキシ]フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

2-[3-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エトキシ]フェノキシ]アニリン2.1gとトリエチルアミン2.2gを塩化メチレン30mlに溶かし、氷冷撹拌下、4-ヘキシルオキシ安息香酸クロリド1.7gのベンゼン溶液を滴下した。一夜室温で撹拌した後、1時間加熱還流した。反応混合物に氷水、続いて希塩酸を加え、酸性とし、塩化メチレン層を分離した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得た油状物をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム／メタノール(100：1)で溶出して目的化合物を淡黄色油状物として2.2g得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl$_3$)

δ；0.7～1.9(14H, m), 3.91(2H, t, J=6Hz), 5.70(1H, q, J=7Hz), 6.4～7.3(10H, m), 7.56(2H, d, J=9Hz), 8.1～8.4(2H, m), 11(1H, br)

実施例2 N-[2-[3-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エトキシ]フェノキシ]フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミドのナトリウム塩

N-[2-[3-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エトキシ]フェノキシ]フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド 2.0gをエーテル30mlに溶かし、ナトリウム90mgを溶かしたエタノール溶液を加えた後、減圧で濃縮乾固した。得られた泡状固体にイソプロピルエーテルを加えて粉砕し、濾取乾燥して、ナトリウム塩1.9gを非晶性白色粉末として得た。

元素分析値 ($C_{28}H_{30}N_5O_4 \cdot Na \cdot H_2O$ として)

理論値(%) C:62.10 H:5.96 N:12.93

実測値(%) C:62.54 H:6.57 N:13.09

実施例3 N-[2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシフェノキシ]フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

N-[2-(3-シアノメトキシフェノキシ)フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド1.5gをN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)15mlに溶かし、アジ化ナトリウム 0.44gと塩化アンモニウム 0.37gを加え、105～110℃で1時間攪拌した。冷後、氷水を加えて希釈し、塩酸酸性とし、析出物を濾取し、エタノールから再結晶し、目的化合物 1.35gを白色結晶として得た。

融点 158～159℃

元素分析値 ($C_{27}H_{29}N_5O_4$として)

理論値(%) C:66.51 H:6.00 N:14.36

実測値(%) C:66.67 H:6.20 N:14.42

実施例4 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]フェニル]-4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルチオ)フェニル]-4-(4-フェニルブトキシベンズアミド 1.35g、アジ化ナトリウム 0.55g及び塩化アンモニウム 0.46gをDMF 20mlに溶かし、110～115℃で5時間攪拌した。アジ化ナトリウム 0.18g、塩化アンモニウム0.15g を追加し、110～115℃で更に2時間攪拌した。氷水を加え、希塩酸で中和して、析出物を濾取し、エタノールから再結晶して目的化合物 0.95gを得た。融点 156～159℃。

元素分析値 ($C_{30}H_{27}N_5O_2S$ として)

理論値(%) C:69.08 H:5.22 N:13.43

実測値(%) C:68.93 H:5.45 N:13.32

実施例5 メチル 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

メチル 4-[2-(2- シアノフェニルチオ) フェニルカルバモイル] フェノキシアセート1.1g、アジ化ナトリウム 0.85g、塩化アンモニウム0.7gを DMF10mℓに懸濁し、110 ～ 120℃で8時間加熱撹拌した。冷後、濃塩酸で酸性とした後、水で希釈し、析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→クロロホルム／エタノール＝50:1) に付し、目的化合物0.4gを白色結晶として得た。融点 204～205 ℃。

元素分析値 ($C_{23}H_{18}N_5O_4S$ として)

理論値(%) C:59.86 H:4.15 N:15.18

実測値(%) C:59.95 H:4.23 N:15.22

IR cm^{-1}(KBr) 3380, 3100 ～2200, 1760, 1680, 1600, 1580, 1500, 1440, 1300, 1220

実施例6 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

メチル 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート 0.38gをエタノール10mℓに懸濁し、10%水酸化ナトリウム1 mℓを加え、10分間水浴上で加熱した。冷後、濃塩酸で酸性とし、水で希釈した後、析出物を濾取する。水、エタノール、次いで酢酸エチルで洗浄し、目的化合物 0.32gを白色結晶として得た。融点 252～253 ℃。

元素分析値（$C_{22}H_{17}N_5O_4S$ として）

理論値(%)　C:59.05　H:3.83　N:15.65

実測値(%)　C:58.93　H:4.06　N:15.43

実施例7　N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

N-[2-(2-シアノフェニルチオ) フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド 1.20gを DMF20mℓに溶かし、アジ化ナトリウム 0.36g、塩化アンモニウム 0.30gを加え、 120℃で3時間攪拌した。同量のアジ化ナトリウムと塩化アンモニウムを3時間おきに2回追加する。希塩酸で酸性とし、結晶を濾取し、水洗した。クロロホルムに溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルーn-ヘキサンから再結晶し、目的化合物1.1gを白色結晶として得た。融点 154～156 ℃

元素分析値（$C_{26}H_{27}N_5O_2S$ として）

理論値(%)　C:65.94　H:5.75　N:14.79

実測値(%)　C:66.01　H:6.03　N:14.78

実施例8　N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルスルフィニル] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド 2.5g のクロロホルム30mℓ溶液に80%メタクロロ過安息香酸1.5gを加え、室温下、2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルークロロホルムを加え、析出晶を濾取した。エタノールークロロホルムの混合溶液から再結晶し、目的化合物0.67g を白色結晶と

して得た。融点 206～210 ℃ (分解)

元素分析値 ($C_{26}H_{27}N_5O_3S \cdot 1/4\ H_2O$ として)

理論値(%) C:63.20 H:5.61 N:14.17

実測値(%) C:63.12 H:5.74 N:14.25

実施例 9 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルスルホニル] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド2.0gのクロロホルム20 mℓ溶液に80%メタクロロ過安息香酸2.0gを加え、室温下、20時間攪拌した。析出結晶をクロロホルムで洗浄した。エタノールークロロホルムから再結晶し、目的化合物1.44g を白色結晶として得た。融点 203～205 ℃ (分解)

元素分析値 ($C_{26}H_{27}N_5O_4S$ として)

理論値(%) C:61.77 H:5.38 N:13.85

実測値(%) C:61.57 H:5.42 N:13.67

同様にして以下の化合物を得た。

実施例10 N-[2-[3-(1H-テトラゾール-5- イル) メトキシフェノキシ] フェニル]-4-ヘプチルオキシベンズアミド

融点154 ～156 ℃

元素分析値($C_{28}H_{31}N_5O_4$ として)

理論値(%) C:67.05 H:6.23 N:13.96

実測値(%) C:67.04 H:6.46 N:13.67

実施例11 N-[2-[3-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

融点172 ～173 ℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_3$ として)

理論値(%) C:68.25 H:5.95 N:15.31

実測値(%) C:68.38 H:5.94 N:15.34

実施例12 N-[2-[3-(1H-テトラゾール-5- イル) メチルフェノキシ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

融点99～104 ℃

元素分析値($C_{27}H_{29}N_5O_3$ として)

理論値(%) C:68.77 H:6.20 N:14.85

実測値(%) C:68.75 H:6.38 N:14.70

実施例13 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) メチルフェノキシ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

融点142 ～143 ℃

元素分析値($C_{27}H_{29}N_5O_3$ として)

理論値(%) C:68.77 H:6.20 N:14.85

実測値(%) C:68.76 H:6.25 N:14.61

実施例14 (B)-N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンズアミド

融点154 ～155 ℃

元素分析値($C_{27}H_{27}N_5O_2S$として)

理論値(%) C:66.78 H:5.60 N:14.42

実測値(%) C:66.82 H:5.54 N:14.31

実施例15 (B)-N-[3- クロロ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンズアミド

融点149 ～150 ℃

元素分析値($C_{27}H_{26}ClN_5O_2S$として)

理論値(%) C:62.36 H:5.04 N:13.47

実測値(%) C:62.14 H:5.49 N:13.04

実施例16 (B)-N-[5- クロロ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンズアミド

融点187 ～188 ℃

元素分析値($C_{27}H_{26}ClN_5O_2S$として)

理論値(%) C:62.36 H:5.04 N:13.47

実測値(%) C:62.31 H:5.08 N:13.38

実施例17 (B)-N-[4- メトキシ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-(2- ヘプテニルオキシ) ベンズアミド

融点156 ～158 ℃

元素分析値($C_{28}H_{29}N_5O_3S$として)

理論値(%) C:65.22 H:5.67 N:13.58

実測値(%) C:65.22 H:5.64 N:13.20

実施例18 N-[3- クロロ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-(4- フェニルブトキシ) ベンズアミド

融点145 ～147 ℃

元素分析値($C_{30}H_{26}ClN_5O_2S \cdot 1/2H_2O$ として)

理論値(%) C:63.76 H:4.82 N:12.39

実測値(%) C:63.50 H:4.75 N:12.07

実施例19 N-[3- フルオロ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル

) フェニルチオ] フェニル]-4-(4- フェニルブトキシ) ベンズアミド

融点175 ～177 ℃

元素分析値($C_{30}H_{26}FN_5O_2S$ として)

理論値(%) C:66.77 H:4.86 N:12.98

実測値(%) C:66.93 H:4.89 N:12.51

実施例20 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-ペンチルオキシベンズアミド

融点170 ～171 ℃

元素分析値($C_{25}H_{25}N_5O_2S$として)

理論値(%) C:65.34 H:5.48 N:15.24

実測値(%) C:65.46 H:5.49 N:15.00

実施例21 N-[5- クロロ-2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

融点 191～193 ℃

元素分析値($C_{26}H_{26}ClN_5O_2S$として)

理論値(%) C:61.47 H:5.16 N:13.79

実測値(%) C:61.51 H:5.39 N:13.69

実施例22 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-ヘプチルオキシベンズアミド

融点157 ～158 ℃

元素分析値($C_{27}H_{29}N_5O_2S$として)

理論値(%) C:66.50 H:5.99 N:14.36

実測値(%) C:66.66 H:5.84 N:14.26

実施例23 (E)-N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニ

ルチオ] フェニル]-4-(2- ヘキセニルオキシ) ベンズアミド

融点177 ～178 ℃

元素分析値($C_{26}H_{25}N_5O_2S$として)

理論値(%) C:66.22 H:5.34 N:14.85

実測値(%) C:66.39 H:5.42 N:14.91

実施例24 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニル]-4-ヘキシルオキシベンズアミド

融点159 ～161 ℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_3$ として)

理論値 (%) C:68.25 H:5.95 N:15.31

実験値 (%) C:68.55 H:6.22 N:15.20

実施例25 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-(キノリン-2- イルメトキシ) ベンズアミド

融点198 ～200 ℃

元素分析値 ($C_{30}H_{22}N_6O_2S$ として)

理論値 (%) C:67.91 H:4.18 N:15.84

実測値 (%) C:67.86 H:4.49 N:15.70

実施例26 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニル]-4-(キノリン-2- イルメトキシ) ベンズアミド

融点224 ～226 ℃

元素分析値($C_{30}H_{22}N_6O_3 \cdot 1/4H_2O$ として)

理論値 (%) C:69.42 H:4.37 N:16.19

測定値 (%) C:69.50 H:4.76 N:15.82

実施例27 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチ

オ] フェニル]-4-(7- クロロキノリン-2- イルメトキシ) ベンズアミド

融点224 ～226 ℃

元素分析値($C_{30}H_{21}ClN_6O_2S$として)

理論値 (%) C:63.77 H:3.75 N:14.87

測定値 (%) C:63.33 H:3.77 N:14.59

実施例28 4-[4-[2-[2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] 酪酸

融点188 ℃

元素分析値 ($C_{24}H_{21}N_5O_4S$ として)

理論値 (%) C:60.62 H:4.45 N:14.73

測定値 (%) C:60.65 H:4.71 N:14.78

実施例29 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-(6- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

融点192 ～193 ℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_3S$として)

理論値 (%) C:63.78 H:5.56 N:14.30

測定値 (%) C:63.76 H:5.51 N:14.23

実施例30 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点123 ～125 ℃

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_5 \cdot 1/2H_2O$として)

理論値 (%) C:59.99 H:4.12 N:15.90

測定値 (%) C:60.23 H:4.20 N:15.94

実施例31 6-[4-[2-[2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサン酸

融点185 ～186 ℃

元素分析値($C_{26}H_{25}N_5O_4S$として)

理論値 (%) C:62.01 H:5.00 N:13.91

測定値 (%) C:61.97 H:4.97 N:13.84

実施例32 エチル 4-[4-[2-[2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] ブチラート

融点173 ～175 ℃

IR cm^{-1}(KBr) 3375, 3100 ～2300, 1735, 1680, 1600, 1580, 1500, 1435, 1250

実施例33 エチル 6-[4-[2-[2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサナート

融点137 ～138 ℃

IR cm^{-1}(KBr) 3380, 3200 ～2300, 1730, 1680, 1600, 1575, 1500, 1435, 1245

実施例34 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニル]-4-(6- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

融点 174～ 175℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_4$ として)

理論値 (%) C:65.95 H:5.75 N:14.79

測定値 (%) C:66.01 H:5.64 N:14.91

実施例35 6-[4-[2-[2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサン酸

融点 153～ 154℃

元素分析値($C_{26}H_{25}N_5O_5$ として)

理論値 (%) C:64.32 H:5.19 N:14.42

測定値 (%) C:63.99 H:5.22 N:14.32

実施例36 4-[4-[2-[2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] 酪酸

融点 197～ 198℃

元素分析値($C_{24}H_{21}N_5O_5$ として)

理論値 (%) C:62.74 H:4.61 N:15.24

測定値 (%) C:62.82 H:4.75 N:15.11

実施例37 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニル]-4-(5- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

融点 142～ 144℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_4 \cdot 1/4H_2O$として)

理論値 (%) C:65.33 H:5.80 N:14.65

測定値 (%) C:65.39 H:5.75 N:14.59

実施例38 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル]-4-(5- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

融点 161～ 163℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_3S$として)

理論値 (%) C:63.78 H:5.56 N:14.30

測定値（%） C:63.40 H:5.56 N:14.04

実施例39 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルスルフィニル] フェニル]-4-(6- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

融点 196～ 198℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_4S$として)

理論値（%） C:61.77 H:5.38 N:13.85

測定値（%） C:61.63 H:5.45 N:13.87

実施例40 6-[4-[2-[2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルスルフィニル] フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサン酸

融点 235～ 236℃（分解）

元素分析値($C_{26}H_{25}N_5O_5S$として)

理論値（%） C:60.10 H:4.85 N:13.48

測定値（%） C:59.70 H:4.82 N:13.24

実施例41 4-[4-[2-[2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルスルフィニル] フェニルカルバモイル] フェノキシ] 酪酸

融点 254～ 255℃（分解）

元素分析値($C_{24}H_{21}N_5O_5S \cdot 1/4H_2O$として)

理論値（%） C:58.11 H:4.37 N:14.12

測定値（%） C:58.02 H:4.31 N:14.20

実施例42 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルスルフィニル] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 272～ 274℃（分解）

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_5S \cdot 1/4H_2O$として)

理論値（%） C:56.47 H:3.77 N:14.97

測定値（%） C:56.45 H:3.95 N:15.04

実施例43 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルフィニル] フェニル]-4-(5-ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

融点 195～ 198℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_4S \cdot 1/4H_2O$として)

理論値（%） C:61.22 H:5.43 N:13.73

測定値（%） C:61.16 H:5.48 N:13.76

実施例44 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホニル] フェニル]-4-(6-ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

融点 182～ 184℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_5S$として)

理論値（%） C:59.87 H:5.22 N:13.43

測定値（%） C:59.76 H:5.38 N:13.13

実施例45 6-[4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホニル] フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサン酸

融点 219～ 221℃

元素分析値($C_{26}H_{25}N_5O_6S$として)

理論値（%） C:58.31 H:4.70 N:13.08

測定値（%） C:58.22 H:4.69 N:12.98

実施例46 4-[4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホニル] フェニルカルバモイル] フェノキシ] 酪酸

融点 238～ 239℃ (分解)

元素分析値($C_{24}H_{21}N_5O_6S$として)

理論値 (%) C:56.80 H:4.17 N:13.80

測定値 (%) C:56.76 H:4.08 N:14.06

実施例47 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルスルホニル] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 222～ 224℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_6S$として)

理論値 (%) C:55.11 H:3.57 N:14.61

測定値 (%) C:54.97 H:3.55 N:14.40

実施例48 N-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルスルホニル] フェニル]-4-(5- ヒドロキシヘキシルオキシ) ベンズアミド

融点 170～ 171℃

元素分析値($C_{26}H_{27}N_5O_5S$として)

理論値 (%) C:59.87 H:5.22 N:13.43

測定値 (%) C:59.74 H:5.35 N:13.28

実施例49 4-[2-[4-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 268～ 270℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_5$ として)

理論値 (%) C:61.25 H:3.97 N:16.23

測定値 (%) C:60.88 H:4.33 N:15.97

実施例50 2-[4-[2 -[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] プロピオン酸

融点 207～ 209℃

元素分析値($C_{28}H_{19}N_5O_4S$として)

理論値（%） C:59.86 H:4.15 N:15.18

測定値（%） C:59.61 H:4.36 N:15.02

実施例51 2-メチル-2-[4-[2 -[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] プロピオン酸

融点 186～ 188℃（分解）

元素分析値($C_{24}H_{21}N_5O_4S \cdot 1/4H_2O$として)

理論値（%） C:60.05 H:4.51 N:14.59

測定値（%） C:60.25 H:4.69 N:14.28

実施例52 エチル 4- [2 -[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 202～ 203℃

元素分析値($C_{24}H_{21}N_5O_4S$として)

理論値（%） C:60.62 H:4.45 N:14.73

測定値（%） C:60.57 H:4.53 N:14.71

実施例53 プロピル 4- [2 -[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 174～ 176℃

元素分析値($C_{25}H_{23}N_5O_4S$として)

理論値（%） C:61.34 H:4.74 N:14.31

測定値（%） C:61.56 H:4.84 N:14.31

実施例54 イソアミル 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]フェニルカルバモイル]フェノキシアセタート

融点 120～122℃

元素分析値($C_{27}H_{27}N_5O_4S$として)

理論値(%) C:62.65 H:5.26 N:13.53

測定値(%) C:62.83 H:5.43 N:13.62

実施例55 エチル 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルフィニル]フェニルカルバモイル]フェノキシアセタート

融点 215～216℃(分解)

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 1725, 1605, 1495, 1435, 1250

実施例56 エチル 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニル]フェニルカルバモイル]フェノキシアセタート

融点 162～163℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 1740, 1680, 1600, 1500, 1315, 1220

実施例57 エチル 4-[4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルフィニル]フェニルカルバモイル]フェノキシ]ブチラート

融点 204～206℃(分解)

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 1730, 1635, 1600, 1300, 1255

実施例58 エチル 4-[4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニル]フェニルカルバモイル]フェノキシ]ブチラート

融点 182～184℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 3360, 1740, 1670, 1580, 1505, 1325, 1255

実施例59 エチル 6-[4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルフィニル]フェニルカルバモイル]フェノキシ]ヘキサート

融点 188～189℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 1730, 1640, 1605, 1580, 1520, 1500, 1440, 1255

実施例60 エチル 6-[4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニル]フェニルカルバモイル]フェノキシ]ヘキサート

融点 180～181℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 3360, 1725, 1670, 1605, 1580, 1505, 1320, 1255

実施例61 エチル 4-[4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]フェニルカルバモイル]フェノキシ]ブチラート

融点 162～164℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2300, 3360, 1730, 1640, 1610, 1510, 1280, 1260

実施例62 エチル 6-[4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イ

ル) フェノキシ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] ヘキサート

融点 140～ 141℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2500, 3350, 2950, 1725, 1640, 1605, 1500, 1260, 1250

実施例63 エチル 2- [4- [2 -[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] プロピオナート

融点 157～ 158℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 3380, 1725, 1680, 1600, 1580, 1500, 1435, 1300, 1240

実施例64 エチル 2-メチル－2- [4- [2 -[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ] プロピオナート

融点 157～ 158℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 3350, 1720, 1640, 1600, 1490, 1470, 1255

実施例65 エチル 4- [2 -[4-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 206～ 208℃ (分解)

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 3420, 1750, 1625, 1605, 1505, 1450, 1220

実施例66 エチル 4- [2 -[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノキシ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 162～163 ℃

IR cm^{-1}(KBr) 3355, 3200～2200, 1745, 1625, 1600, 1495, 1470, 1260, 1220

実施例67 ブチル 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]フェニルカルバモイル]フェノキシアセタート

2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]アニリン 5.3gをピリジン6mlと塩化メチレン80mlの混合液に溶かし、ブチル 4-クロロホルミルフェノキシアセタート 5.4gを滴下した。終夜攪拌後、溶媒を留去し残留物を含水エタノールから結晶化した。酢酸エチルから再結晶して目的物 8.1gを白色結晶として得た。融点 133～ 135℃

元素分析値($C_{26}H_{25}N_5O_4S$として)

理論値(%) C:62.01 H:5.00 N:13.91

測定値(%) C:61.98 H:5.09 N:13.87

実施例67と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例68 エチル 4-[5-クロロ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]フェニルカルバモイル]フェノキシアセタート

融点 206～ 208℃

IR cm^{-1}(KBr) 3370, 3100～2300, 1745, 1680, 1600, 1565, 1500, 1410, 1220

実施例69 エチル 4-[5-メトキシ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]フェニルカルバモイル]フェノキシアセタート

融点 195～ 197℃

IR cm^{-1}(KBr) 3380, 3200～2300, 1755, 1680, 1600, 1575, 1500, 1450, 1200

実施例70 エチル 4-[3- フルオロ－2-[2-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 208～ 209℃

IR cm^{-1}(KBr) 3390, 3200～2300, 1760, 1680, 1600, 1580, 1500, 1465, 1220

実施例71 エチル 2-メトキシ－4-[2-[2-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 179～ 181℃

IR cm^{-1}(KBr) 3380, 3100～2300, 1730, 1680, 1580, 1500, 1435, 1270, 1210

実施例72 ブチル 4-[5- メチル-2- [2-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 146～ 148℃

IR cm^{-1}(KBr) 3380, 3200～2300, 1740, 1685, 1600, 1570, 1500, 1450, 1210

実施例73 ブチル 4-[2- [2-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] －5-トリフルオロメチル] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 190～ 192℃

IR cm^{-1}(KBr) 3380, 3200～2300, 1760, 1605, 1580,

1530, 1505, 1430, 1335

実施例74 ブチル 4-[5- フルオロ-2-[2-(1H- テトラゾール-5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 177～ 179℃

IR cm^{-1}(KBr) 3360, 3200～2300, 1740, 1680, 1585, 1520, 1500, 1430, 1250

実施例75 ブチル 4-[4- メチル-2-[2-(1H- テトラゾール-5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 161～ 162℃

IR cm^{-1}(KBr) 3380, 3200～2300, 1740, 1680, 1600, 1500, 1300, 1210

実施例76 エチル 4-[3- クロロ-2-[2-(1H- テトラゾール-5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 180～ 182℃

IR cm^{-1}(KBr) 3360, 3200～2300, 1760, 1670, 1605, 1570, 1500, 1450, 1210, 1180

実施例77 エチル 3-[2-[2-(1H- テトラゾール-5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 130～ 133℃

IR cm^{-1}(KBr) 3370, 3200～2200, 1740, 1675, 1575, 1525

実施例78 エチル 2-[2-[2-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセート

融点 145～ 146℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 1760, 1635, 1575, 1520

実施例79 エチル 4-[4-[2-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセート

融点 232～ 234℃ (分解)

IR cm^{-1}(KBr) 3200～2200, 1780, 1650, 1605, 1505

実施例80 エチル 3-[4-[2-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセート

融点 176～ 179℃ (分解)

IR cm^{-1}(KBr) 3270, 3700～2200, 1740, 1650, 1585

実施例81 エチル 2-[4-[2-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセート

融点 97～99℃

IR cm^{-1}(KBr) 3320, 3700～2200, 1750, 1655, 1585, 1525

実施例82 エチル 4-[2-[3-(1H- テトラゾール－5-イル) フェノキシ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセート

融点 165～ 166℃

IR cm^{-1}(KBr) 3700～2200, 1755, 1600, 1500, 1445

実施例83 エチル 4-[2-[4-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセテート

融点 148～149 ℃

IR cm^{-1}(KBr) 3380, 3200～2200, 1750, 1670, 1605, 1580, 1520, 1500, 1435 , 1300

実施例84 エチル 3-[2-[4-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセテート

融点 88～90℃

IR cm^{-1}(KBr) 3370, 3200～2200, 1745, 1680, 1650, 1580, 1520, 1490, 1440 , 1310, 1200

実施例85 エチル 2-[2-[4-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセテート

融点 155～157 ℃

IR cm^{-1}(KBr) 3450, 3200～2200, 1755, 1635, 1600, 1580, 1520, 1490, 1420 , 1315, 1205

実施例６と同様の方法で以下の化合物を製造した。

実施例86 4-[5- クロロ－2-[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 217～ 220℃

元素分析値($C_{22}H_{16}ClN_5O_4S \cdot 7/4H_2O$として)

理論値 (%) C:51.46 H:3.83 N:13.64

測定値 (%) C:51.59 H:3.97 N:13.35

実施例87 4-[5－メトキシ－2-[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 244～ 246℃

元素分析値($C_{23}H_{19}N_5O_5S$として)

理論値 (%) C:57.85 H:4.01 N:14.67

測定値 (%) C:57.63 H:4.29 N:14.37

実施例88 4-[4－[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 250～ 251℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_4S$として)

理論値 (%) C:59.05 H:3.83 N:15.65

測定値 (%) C:59.02 H:3.63 N:15.45

実施例89 2-[4－[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 257～ 259℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_4S \cdot 1/4H_2O$として)

理論値 (%) C:58.46 H:3.90 N:15.50

測定値 (%) C:58.43 H:3.98 N:15.49

実施例90 3-[2－[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 214.5～ 215.5℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_4S$として)

理論値 (%) C:59.05 H:3.83 N:15.65

測定値 (%) C:59.13 H:3.84 N:15.61

実施例91 4-[3- フルオロ－2-[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 225～ 227℃

元素分析値($C_{30}H_{18}FN_5O_4S \cdot 1/4H_2O$として)

理論値 (%) C:56.23 H:3.54 N:14.90

測定値 (%) C:56.08 H:3.84 N:14.98

実施例92 2-メトキシ-4 -[2-[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 218～ 220℃

元素分析値($C_{23}H_{18}N_5O_5S$として)

理論値 (%) C:57.85 H:4.01 N:14.67

測定値 (%) C:57.72 H:4.28 N:14.62

実施例93 3-[4-[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 233～ 234℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_4S$として)

理論値 (%) C:59.05 H:3.83 N:15.65

測定値 (%) C:58.85 H:3.60 N:15.60

実施例94 4-[5- メチル－2-[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 246～ 247℃

元素分析値($C_{23}H_{19}N_5O_4S \cdot 1/5H_2O$として)

理論値 (%) C:59.40 H:4.20 N:15.06

測定値（%） C:59.40 H:4.11 N:15.06

実施例95 4-[2 -[3- (1H- テトラゾール－5-イル) フェノキシ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 179～ 183℃

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_5$ ・1/4H_2Oとして)

理論値（%） C:60.62 H:4.06 N:16.07

測定値（%） C:60.49 H:4.28 N:15.77

実施例96 2-[2 -[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 191～ 193℃（分解）

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_4S$として)

理論値（%） C:59.05 H:3.83 N:15.65

測定値（%） C:58.84 H:3.84 N:15.46

実施例97 4-[2 -[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ－5-トリフルオロメチル] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 275～ 277℃

元素分析値($C_{23}H_{16}F_3N_5O_4S$・7/4H_2Oとして)

理論値（%） C:50.50 H:3.59 N:12.80

測定値（%） C:50.43 H:3.43 N:12.83

実施例98 4-[5 -フルオロ－2-[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 218～ 220℃

元素分析値($C_{22}H_{16}FN_5O_4S$ ・1/2H_2Oとして)

理論値（%） C:55.69 H:3.61 N:14.76

測定値（%） C:55.83 H:3.87 N:14.71

実施例99 4-[4 -メチル－2-[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 246～ 248℃

元素分析値($C_{23}H_{19}N_5O_4S \cdot 1/4H_2O$として)

理論値（%） C:59.28 H:4.22 N:15.03

測定値（%） C:59.25 H:4.37 N:14.99

実施例100 4-[2 -[4- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 252～253 ℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_4S$として)

理論値 (%) C:59.05 H:3.83 N:15.65

測定値 (%) C:58.99 H:3.88 N:15.55

実施例101 3-[2 -[4- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 285～288 ℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_4S \cdot 3/2H_2O$として)

理論値 (%) C:55.69 H:4.25 N:14.76

測定値 (%) C:55.88 H:4.00 N:15.06

実施例102 2-[2 -[4- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 253～254 ℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_4S$として)

理論値 (%) C:59.05 H:3.83 N:15.65

測定値（%） C:58.98 H:3.65 N:15.45

実施例103 N-[2 -[2-（1H- テトラゾール－5-イル）フェニルチオ] フェニル] －4-[(1H- テトラゾール－5-イル）メトキシ] ベンズアミド

N-[2 -(2-シアノフェニルチオ）フェニル] －4-シアノメトキシベンズアミド（参考例6と同様の方法で製造） 0.77 g をN,N-ジメチルホルムアミド10mℓに溶かし、アジ化ナトリウム 0.91 g と塩化アンモニウム 0.27 g を加え、 120℃で7時間加熱撹拌した。冷後、希塩酸にて酸性とし、析出結晶をろ取し、水洗した。粗結晶をエタノールから再結晶し、目的物 0.7g を白色結晶として得た。

融点 240～ 242℃（分解）

元素分析値（$C_{22}H_{17}N_9O_2S$ として）

理論値（%） C:56.04 H:3.63 N:26.74

測定値（%） C:56.20 H:3.70 N:26.47

実施例104 N,N-ジメチルカルバモイルメチル 4-[2 -[2-（1H- テトラゾール－5-イル）フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

4-[2 -[2-（1H- テトラゾール－5-イル）フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸（実施例6で製造） 1.2gをN,N-ジメチルホルムアミド15mℓに溶かし、氷冷、撹拌下にN,N'- カルボニルジイミダゾール 0.44 g を加えた。氷冷下20分撹拌後、N,N-ジメチルグリコールアミド 0.42 g を加えて室温で終夜撹拌した。酢酸を加えて酸性とした後、水で希釈し、析出した結晶をろ取、N,N-ジメチルホルムアミド

と酢酸エチルの混液から再結晶して目的物 0.55 g を白色結晶として得た。

融点 205～ 206℃

元素分析値 ($C_{28}H_{24}N_6O_5S$ として)

理論値 (%) C:58.64 H:4.54 N:15.78

測定値 (%) C:58.36 H:4.70 N:15.66

同様にして以下の化合物を製造した。

実施例105 N,N-ジエチルカルバモイルメチル 4-[2 -[2-(1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 137～ 139℃

元素分析値 ($C_{28}H_{28}N_6O_5S$ として)

理論値 (%) C:59.99 H:5.03 N:14.99

測定値 (%) C:59.75 H:5.19 N:14.93

実施例106 4-[2 -[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセトアミド

4-[2 -[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸 (実施例 6 で製造) 0.63g をN,N-ジメチルホルムアミド 6 mℓに溶かし、N,N'- カルボニルジイミダゾール 0.24 g を加えた。室温下 1 時間攪拌した後、この溶液を28%アンモニア水に注ぎ、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、濃塩酸を加え酸性とし、析出結晶をろ取し、水洗した。粗結晶をN,N-ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶して目的物 0.52 g を白色結晶として得た。

融点 229～ 231℃ (分解)

元素分析値 ($C_{22}H_{18}N_6O_3S$ として)

理論値 (%) C:59.18 H:4.06 N:18.82

測定値 (%) C:58.89 H:4.11 N:18.46

同様にして以下の化合物を製造した。

実施例107 N,N-ジエチル－4-[2 -[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセトアミド

融点 176～ 178℃

元素分析値 ($C_{26}H_{26}N_6O_3S \cdot 1/2H_2O$ として)

理論値 (%) C:61.22 H:5.34 N:16.47

測定値 (%) C:61.27 H:5.38 N:16.26

実施例108 N,N-ジメチル－4-[2 -[2- (1H- テトラゾール－5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセトアミド

融点 189～190 ℃

元素分析値($C_{24}H_{22}N_6O_3S$として)

理論値 (%) C:60.75 H:4.67 N:17.71

測定値 (%) C:60.97 H:4.67 N:17.90

実施例109 エチル 4-[2-[3-クロロ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 220～222 ℃ (分解)

元素分析値($C_{24}H_{20}ClN_5O_4S$として)

理論値 (%) C:54.83 H:3.35 N:14.53

測定値 (%) C:54.97 H:3.52 N:14.45

実施例110 ブチル 4-[2-[4-クロロ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 156～157 ℃

IR cm^{-1}(KBr) 3370, 3200～2200, 1730, 1675, 1600, 1575, 1525, 1495, 1430

実施例111 ブチル 4-[2-[3-メトキシ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 216～217 ℃

元素分析値($C_{27}H_{27}N_5O_5S$として)

理論値 (%) C:60.77 H:5.10 N:13.12

測定値 (%) C:60.51 H:5.15 N:13.06

実施例112 ブチル 4-[2-[5-メトキシ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 169～171 ℃

IR cm^{-1}(KBr) 3375, 3200～2200, 1755, 1680, 1605, 1580, 1500, 1435, 1300

実施例113 ブチル 4-[2-[3-メチル-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 150～151 ℃

元素分析値($C_{27}H_{27}N_5O_5S$として)

IR cm^{-1}(KBr) 3375, 3200～2200, 1750, 1680, 1605, 1580, 1500, 1435, 1300

実施例114 エチル 2-クロロ-4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]フェニルカルバモイル]フェノキシアセタート

融点 208～209 ℃ (分解)

元素分析値($C_{24}H_{20}ClN_5O_4S$として)

理論値 (%) C:56.53 H:3.95 N:13.73

測定値 (%) C:56.34 H:4.03 N:13.72

実施例115 ブチル 4-[4-メトキシ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]フェニルカルバモイル]フェノキシアセタート

融点 152～154 ℃

元素分析値($C_{27}H_{27}N_5O_5S$として)

理論値 (%) C:60.77 H:5.10 N:13.12

測定値 (%) C:60.73 H:4.93 N:12.99

実施例116 ブチル 4-[4-クロロ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]フェニルカルバモイル]フェノキシアセタート

融点 168～170 ℃

元素分析値($C_{26}H_{24}ClN_5O_4S$として)

理論値 (%) C:58.04 H:4.50 N:13.02

測定値 (%) C:58.06 H:4.49 N:12.99

実施例117 ブチル 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ]フェニル-N-メチルカルバモイル]フェノ

キシアセタート

融点 148～150 ℃

IR cm^{-1}(KBr) 3200～2300, 1760, 1610, 1560, 1475, 1200, 1170

実施例118 エチル 4-[2-[3-ヒドロキシ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

3-(2- アミノフェニルチオ)-2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェノール (参考例12で製造) 0.63g をトルエン10mℓに懸濁し、エチル 4-クロロホルミルフェノキシアセタート0.58g のトルエン溶液 2 mℓを加え、2時間加熱還流した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトに付し、0.5%メタノール－クロロホルムで溶出して、目的物0.66g を白色結晶として得た。融点 155～157 ℃

IR cm^{-1}(KBr) 3430, 3700～2200, 1750, 1650, 1600, 1580, 1500, 1440, 1300

実施例118 と同様の方法で以下の化合物を製造した。

実施例119 ブチル 4-[4-ヒドロキシ-2- [2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 162～165 ℃

元素分析値($C_{26}H_{25}N_5O_5S$として)

理論値 (%) C:60.10 H:4.85 N:13.48

測定値 (%) C:60.03 H:4.80 N:13.24

実施例120 ブチル 4-[5-ヒドロキシ-2- [2-(1H-テトラ

ゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

融点 207～209 ℃

元素分析値($C_{26}H_{25}N_5O_5S \cdot 1/2C_2H_5OH$ として)

理論値 (%) C:59.77 H:5.20 N:12.91

測定値 (%) C:59.81 H:5.41 N:13.15

実施例121 エチル 4-[2-[5-ヒドロキシ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシアセタート

質量分析($C_{24}H_{21}N_5O_5S$) M^+ : 491

実施例6 と同様の方法で以下の化合物を製造した。

実施例122 4-[2-[3-クロロ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 245～247 ℃ (分解)

元素分析値($C_{22}H_{16}ClN_5O_4S$として)

理論値 (%) C:54.83 H:3.35 N:14.53

測定値 (%) C:54.97 H:3.52 N:14.45

実施例123 4-[2-[4-クロロ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 300℃以上

元素分析値($C_{22}H_{16}ClN_5O_4S \cdot 2H_2O$として)

理論値 (%) C:51.02 H:3.89 N:13.52

測定値 (%) C:51.31 H:3.72 N:13.85

実施例124 4-[2-[3-メトキシ-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢

酸

融点 255～256 ℃ (分解)

元素分析値($C_{23}H_{19}N_5O_5S$として)

理論値 (%) C:57.85 H:4.01 N:14.67

測定値 (%) C:57.80 H:4.08 N:14.47

実施例125 4-[2-[5-メトキシ-2-(1H- テトラゾール-5-イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 235～237 ℃ (分解)

元素分析値($C_{23}H_{19}N_5O_5S$として)

理論値 (%) C:57.85 H:4.01 N:14.67

測定値 (%) C:57.64 H:4.20 N:14.55

実施例126 4-[2-[3-メチル-2-(1H- テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 230～232 ℃ (分解)

元素分析値($C_{23}H_{19}N_5O_4S \cdot 1/4H_2O$として)

理論値 (%) C:59.28 H:4.22 N:15.03

測定値 (%) C:59.34 H:4.20 N:14.82

実施例127 4-[3-クロロ-2- [2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 118～122 ℃

元素分析値($C_{22}H_{16}ClN_5O_4S \cdot 5/4H_2O$として)

理論値 (%) C:52.38 H:3.70 N:13.88

測定値 (%) C:52.39 H:3.68 N:13.93

実施例128 2-クロロ-4- [2-[2-(1H-テトラゾール-5- イ

ル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 252～254 ℃

元素分析値($C_{22}H_{16}ClN_5O_4S$として)

理論値 (%) C:54.83 H:3.35 N:14.53

測定値 (%) C:54.83 H:3.48 N:14.36

実施例129 4-[4-クロロ-2- [2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 200℃

元素分析値($C_{22}H_{16}ClN_5O_4S \cdot 3/4H_2O$として)

理論値 (%) C:53.34 H:3.56 N:14.14

測定値 (%) C:53.34 H:3.48 N:14.10

実施例130 4-[4-メトキシ-2- [2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 244～246 ℃

元素分析値($C_{23}H_{19}N_5O_5S$として)

理論値 (%) C:57.85 H:4.01 N:14.67

測定値 (%) C:57.79 H:4.12 N:14.65

実施例131 4-[2-[2-(1H-テトラゾール-5- イル) フェニルチオ] フェニル-N- メチルカルバモイル] フェノキシ酢酸

融点 248～250 ℃

元素分析値($C_{23}H_{19}N_5O_4S$として)

理論値 (%) C:59.86 H:4.15 N:15.18

測定値 (%) C:59.95 H:4.12 N:15.06

実施例132 4-[4-ヒドロキシ-2- [2-(1H-テトラゾール-5

-イル）フェニルチオ］フェニルカルバモイル］フェノキシ酢酸

融点 228～230 ℃（分解）

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_5S \cdot 3/4H_2O$として)

理論値（%） C:55.40 H:3.91 N:14.68

測定値（%） C:55.65 H:3.84 N:14.57

実施例133 4-［5-ヒドロキシ-2-［2-(1H-テトラゾール-5-イル）フェニルチオ］フェニルカルバモイル］フェノキシ酢酸

融点 272～275 ℃（分解）

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_5S \cdot 1/3H_2O$として)

理論値（%） C:56.28 H:3.76 N:14.92

測定値（%） C:56.52 H:3.74 N:14.64

実施例134 4-［2-［3-ヒドロキシ-2-(1H- テトラゾール-5-イル）フェニルチオ］フェニルカルバモイル］フェノキシ酢酸

融点 240～242 ℃

元素分析値($C_{22}H_{17}N_5O_5S$として)

理論値（%） C:57.01 H:3.70 N:15.11

測定値（%） C:56.82 H:3.74 N:14.92

実施例135 4-［2-［5-ヒドロキシ-2-(1H- テトラゾール-5-イル）フェニルチオ］フェニルカルバモイル］フェノキシ酢酸

質量分析($C_{22}H_{17}N_5O_5S$) M^+ : 463

試験例

以下に本発明化合物の代表例についてその有用性を示す薬理試験の結果を示す。

試験方法

1)ロイコトリエン D_4(leukotriene D_4 : LTD_4)受容体結合阻害実験

0.2 ピコモルの ^3H-LTD_4とモルモット肺より調製した 100 μg の膜画分とを、25℃で1時間インキュベートした後、反応液をグラスフィルターで濾過した。グラスフィルター上に残った膜に結合した ^3H-LTD_4の放射活性を測定し、この値を総結合量 (total)とした。

同様に 100μg の膜画分を0.2 ピコモルの ^3H-LTD_4と大過剰のcold LTD_4(0.1 ナノモル) との存在下に25℃で1時間インキュベーションを行い、膜に結合した^3H-LTD_4 の放射活性を測定し、これを非特異的結合量 (non specific binding : NSB) とした。

特異的に結合した ^3H-LTD_4量(specific binding: SB)を(1)式により算出した。

$$SB=total-NSB \quad \cdots (1)$$

LTD_4の受容体結合に対する被験物質の効果の検討は、総結合量(total) の測定時に被験物質を添加し、被験物質存在下の結合量(total')を求めた。阻害率を(2)式より求めた。

$$(total-total')/SB \times 100 \quad \cdots (2)$$

2)シュルツーデール Shultz-Dale(SD)反応

抗ウシ血清アルブミン(bovine serum albumin:BSA)ウサギ血清で受身感作したモルモットを放血致死せしめ、気管を摘

出し、鎖状標本を高木らの方法〔 Takagi, K., Takayanagi, I. and Fujie, K.:Chem. Pharm. Bull., 6, 716-720 (1958) 〕に準じて作製した。

気管筋標本を37℃に保温したタイロード液10mlを含むマグヌス装置に懸垂し、安定した後、ヒスタミン10^{-5}M による収縮を測定した。

洗浄し安定した後、被験物質およびメピラミン10^{-5}M 存在下に抗原による収縮を測定した。ヒスタミン10^{-5}M による収縮に対する抗原抗体反応による収縮のパーセントから、コントロールの値に対する抑制率を求めた。

3)内因性ロイコトリエン(LT)による実験的喘息に対する作用

抗 BSAウサギ血清で受身感作したモルモットにメピラミン(5mg/kg)、プロプラノロール(0.1mg／kg) およびインドメタシン(1mg/kg)を静脈内投与し、5 分後に抗原(BSA) を静脈内投与して生じる気道収縮反応をコンチェットーレスラー法(Konzett-Rossler) 〔Konzett, H. and Rossler, R.: Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmak., 195, 71-74 (1940) 〕法により測定した。

被験物質を0.5%メチルセルロースに懸濁し、抗原投与3時間前に経口投与した。クレンメで気道カニューレを完全閉塞した場合を100%収縮とし、抗原抗体反応による気道収縮の最大反応のパーセントを求めた。

この値から被験物質のコントロールに対する抑制率を求めた。

4)実験的喘息に対する作用

抗ベンジルペニシロイル化ウシガンマグロブリン(benzyl penicilloyl-bovine gammaglobulin) モルモット血清で受身感作したモルモットに抗原 (ベンジルペニシロイル化ウシ血清アルブミン :benzyl penicilloyl-bovine serum albumin) を静脈内投与して生じる気道収縮反応をコンチェットーレスラー(Konzett-Rossler) 法により測定した。

被験物質を0.5%メチルセルロースに懸濁して経口投与し、3時間後に抗原抗体反応による気道収縮反応を測定した。クレンメで気道カニューレを完全閉塞した場合を100%収縮とし、抗原抗体反応による気道収縮の最大反応のパーセントを求めた。この値から被験物質のコントロールに対する抑制率を求めた。

結果を次表に示す。本発明化合物の効果が明白である。

(以下次頁)

実施例番号	LTD_4 binding Assay IC_{50}(M)	SD反応抑制作用 IC_{50}(M)	内因性LT実験的喘息 p.o. BD_{50}(mg/kg)	実験的喘息 p.o. BD_{50}(mg/kg)
7	1.18×10^{-7}	5.80×10^{-8}	0.111	3.52
6	28.9 %**	2.72×10^{-10}	36.2 %*****	37.9 %***
4	3.58×10^{-8}	20.9%**	30.9 %***	----
14	2.20×10^{-8}	60.0%**	58.3 %***	----
67	3.34×10^{-6}	7.49×10^{-11}	61.2 %****	82.6 % *
105	1.82×10^{-5}	3.18×10^{-10}	29.4 %****	87.9 % *
C	3.82×10^{-6}	1.57×10^{-5}	0.2 (i.v)	----

* は、10mg/kg での作用（%）を示す。**は、10^{-5}M での作用（%）を示す。*** は、30mg/kg での作用（%）を示す。****は、0.3mg/kg での作用（%）を示す。***** は、0.1mg/kgでの作用（%）を示す。Cは対照薬(FPL-55712) を示す。

製剤例1と同様にして1錠110mg 中、実施例67の本発明化合物を2mg、乳糖を70mg、コーンスターチを30mg、ヒドロキシプロピルセルロースを4mg、ステアリン酸マグネシウムを2mg、タルクを2mg含む錠剤とした。

製剤例4

実施例6の本発明化合物10mgに乳糖990mg を加えて均一に混合し、実施例6の本発明化合物を0.1%含む散剤とした。

製剤例5

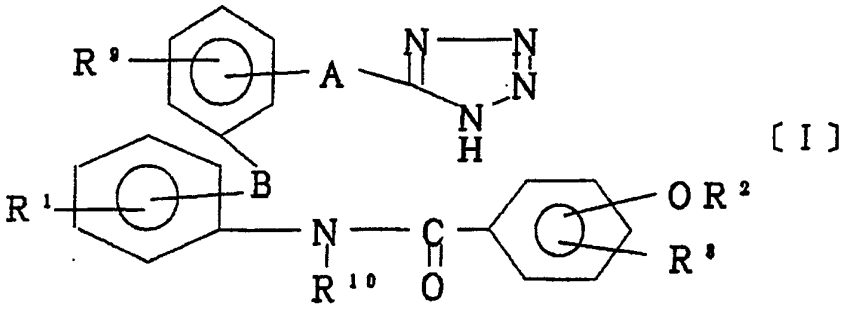
製剤例4と同様にして実施例7の本発明化合物を0.1%含む散剤とした。

製剤例6

製剤例4と同様にして実施例67の本発明化合物を0.1%含む散剤とした。

請 求 の 範 囲

1．次の一般式〔Ｉ〕で表されるテトラゾール誘導体及びその薬理学的に許容される塩。

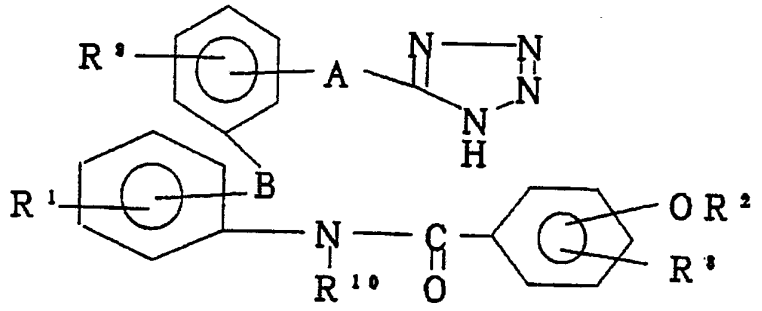


〔Ｉ〕

ここに、Ａは、$-(O)_m-(CH(R^4))_n-$（R^4は、水素又はアルキルを表し、m，nは、０又は１を表す。）を表す。Ｂは、酸素、又は $-S(O)_p-$（p は、０～２を表す。）を表す。R^1は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲノアルキル、又はヒドロキシを表す。R^2は、置換もしくは無置換のアルキル、アルケニル又はアラルキルを表す。R^3は、水素、低級アルコキシ、又はハロゲンを表す。R^9は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシを表す。R^{10} は、水素又は低級アルキルを表す。

2．次の一般式〔Ｉ〕で表わされるテトラゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩を主成分とする抗アレルギー剤。

（以下次頁）



〔I〕

ここに、Aは、$-(O)_m-(CH(R^4))_n-$（R^4は、水素又はアルキルを表し、m，nは、0又は1を表す。）を表す。Bは、酸素、又は $-S(O)_p-$(pは、0～2を表す。)を表す。R^1は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲノアルキル、又はヒドロキシを表す。R^2は、置換もしくは無置換のアルキル、アルケニル又はアラルキルを表す。R^3は、水素、低級アルコキシ、又はハロゲンを表す。R^9は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシを表す。R^{10}は、水素又は低級アルキルを表す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/00830

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl[5] C07D257/04, A61K31/41ABE, A61K31/41ABF, A61K31/41ACD

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07D257/04, A61K31/41

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category *	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
A	JP, A, 63-188644 (Eli Lilly and Company), August 4, 1988 (04. 08. 88), Line 10, left column, pages 1 to 6 (Family: none)	1, 2
A	US, A, 4372953 (Otuka Pharmaceutical Company, Limited), February 8, 1983 (08. 02. 83), Line 1, column 1 to line 10, column 6	1, 2
A	US, A, 4661505 (Eli Lilly and Company), April 28, 1987 (28. 04. 87), Line 17, column 1 to line 5, column 2	1, 2

* Special categories of cited documents: [10]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
August 20, 1991 (20. 08. 91)	September 2, 1991 (02. 09. 91)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
Japanese Patent Office	

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP91/00830

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類 (IPC)

Int. Cl⁵

C07D257/04, A61K31/41[ABE], A61K31/41[ABF], A61K31/41[ACD]

II. 国際調査を行った分野

調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料

分類体系	分類記号
IPC	C07D257/04, A61K31/41

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

III. 関連する技術に関する文献

引用文献のカテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-188644 (イーライ・リリー・アンド・カンパニー), 4. 8月. 1988 (04. 08. 88), 第1ー第6頁左欄第10行, (ファミリーなし)	1, 2
A	US, A, 4372953 (Otuka Pharmaceutical Company, Limited), 8. 2月. 1983 (08. 02. 83), 第1欄第1行～第6欄第10行	1, 2
A	US, A, 4661505 (Eli Lilly and Company), 28. 4月. 1987 (28. 04. 87), 第1欄第17行ー第2欄第5行	1, 2

※引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリーの文献

IV. 認 証

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
20. 08. 91	02.09.91
国際調査機関	権限のある職員
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 主代静 4Q 7180

様式PCT/ISA/210(第2ページ) (1981年10月)